

Ацетилсалициловая кислота в профилактике и лечении сердечно-сосудистых осложнений у больных с клиническими проявлениями атеросклероза: что надо знать практикующему врачу

И.С.Явелов

ФГУ НИИ физико-химической медицины
ФМБА России, Москва

Представлены данные о соотношении пользы и риска применения ацетилсалициловой кислоты в профилактике и лечении сосудистых осложнений у больных с различными клиническими проявлениями атеросклероза.

Ключевые слова: атеросклероз, ацетилсалициловая кислота, профилактика, лечение.

Acetylsalicylic acid for treatment and prevention of cardiovascular events in patients with atherosclerotic disease: what should know medical practitioner

I.S.Yavelov

Data regarding risk-benefit ratio of acetylsalicylic acid use for prevention and treatment of vascular events in patients with different manifestations of atherosclerotic disease are presented and discussed.

Key words: atherosclerosis, acetylsalicylic acid, prevention, treatment

Ацетилсалициловая кислота (АСК) – обязательный компонент лечения больных с различными клиническими проявлениями атеросклероза [1–20]. Помимо хорошо доказанной (документированной) клинической эффективности (положительное влияние на частоту неблагоприятных исходов) к несомненным достоинствам этого лекарственного средства относятся повсеместная доступность, мизерная стоимость, а также предельная простота использования (ежедневный прием одной таблетки без необходимости специального лабораторного контроля). Тем не менее, это простейшее вмешательство, спо-

собное серьезно уменьшить опасность тромботических осложнений у различных категорий больных, все еще применяется недостаточно часто [21–24].

Цель данного сообщения – напомнить врачам о пользе, которую может принести АСК больным с клиническими проявлениями атеросклероза. При этом будут представлены данные объединенного анализа результатов многих рандомизированных контролируемых исследований, в которых у разных категорий больных изучалось влияние этого лекарственного средства на клинически важные неблагоприятные исходы заболевания (смерть, возникновение инфаркта миокарда, инсульта, а также крупных кровотечений).

Общие соображения. Атеросклероз – системное заболевание, обычно поражающее несколько сосудистых бассейнов. Поэтому не удивительно, что при использовании АСК у больных с клинически выраженным атеросклеротическим заболеванием ожидается снижения частоты тромботических осложнений и в других сосудистых бассейнах вне зависимости от того, какая сосудистая патология стала основанием для назначения АСК (коронарная болезнь сердца, ишемический инсульт или проявления периферического атеросклероза). С другой стороны, для понимания результатов клинических испытаний следует учитывать, что обычно частота рецидивов основного заболевания выше, чем вероятность серьезных осложнений в других сосудистых бассейнах. Поэтому при включении в исследование в основном больных с коронарной болезнью сердца, продемонстрировать снижение частоты инсульта или критической ишемии нижних конечностей будет сложнее из-за более редкого возникновения последних (или, по крайней мере, для этого может потребоваться намного большее количество наблюдений). Это касается и ишемического инсульта, и периферического атеросклероза как критериев отбора больных для изучения профилактической эффективности АСК.

Острый коронарный синдром (табл. 1 и 2). По совокупным результатам применение АСК у больных с нестабильной стенокардией или подозрением на острый инфаркт миокарда способствует снижению риска смертности и частоты серьезных сосудистых осложнений, причем этот эффект проявляется достаточно быстро [25, 26]. При учете числа исходов на каждую 1000 леченных больных польза от применения АСК намного превосходит опасность спровоцировать крупное кровотечение.

Острый ишемический инсульт (табл. 3). Раннее начало применения АСК у больных с ишемическим инсультом способствует снижению риска серьезных сосудистых осложнений, включая общую смертность (очевидно за счет более благоприятного течения инсульта или предотвращения его рецидива) [26–28].

Профилактика сосудистых осложнений после инфаркта миокарда (табл. 4). У больных, переживших инфаркт миокарда, длительное применение АСК способствует существенному снижению риска серьезных сосудистых осложнений (на 21%, что в среднем соответствует предотвращению 17 неблагоприятных исходов на каждую 1000 леченных в год) [29]. При этом продемонстрировано достоверное снижение риска смерти от сосудистого заболевания и достоверное снижение риска коронарных осложнений атеросклероза (смерти от коронарной болезни сердца и частоты возникновения повторного инфаркта миокарда). Кроме того, отмечалась тенденция к снижению частоты инсульта, преимуществен-

Таблица 1. Ацетилсалициловая кислота в лечении нестабильной стенокардии: метаанализ 4 проспективных рандомизированных клинических исследований (n=3096) [25]

Неблагоприятные исходы	Частота событий, %		Изменение риска, %	p
	контроль	АСК		
Смерть или инфаркт миокарда при окончании приема исследуемых препаратов	12,2	6,2	-53 (от -63 до -39)	<0,05
Крупное кровотечение	0,9	1,2	+40 (от -32 до +270)	>0,05

Таблица 2. Антиагреганты (в основном ацетилсалициловая кислота) в лечении больных с подозрением на острый инфаркт миокарда: метаанализ 15 проспективных рандомизированных клинических исследований (n=19 288) [26]

Неблагоприятные исходы в среднем за 1 мес	Частота событий, %		Изменение риска, %	p
	контроль	АСК		
Смертность	11,5	9,2	-24 (от -31 до -17)	<0,0001
Инфаркт миокарда, инсульт или сосудистая смерть	14,2	10,4	-30±4	<0,0001
– несмертельный инфаркт миокарда	2,3	1,0		<0,0001
– несмертельный инсульт	0,6	0,3		0,02
– сосудистая смерть	11,4	9,1		<0,0001

Таблица 3. Антиагреганты (в основном ацетилсалициловая кислота с первых 48 ч) острого ишемического инсульта: метаанализ 7 проспективных рандомизированных клинических исследований (n=40 822) [26]

Неблагоприятные исходы в среднем за 3 нед	Частота событий, %		Изменение риска, %	p
	Контроль	АСК		
Смертность	6,5	6,1		0,05
Инфаркт миокарда, инсульт или сосудистая смерть*	9,1	8,2	-11±3	<0,05
– несмертельный инфаркт миокарда	Нет данных			
– несмертельный инсульт	2,6	2,1		0,03
– сосудистая смерть	6,5	6,1		0,05
Смерть или зависимость**			-5 (от -9 до -1)	<0,05

Примечание. * – по данным метаанализа 10 рандомизированных контролируемых исследований АСК после ТИА или не инвалидизирующего инсульта, включавших в совокупности у 6171 больных, риск совокупности указанных событий уменьшался на 13% (95% границы доверительного интервала от 4 до 21%) [27]. ** – по данным метаанализа 12 рандомизированных исследований антиагрегантов (в основном АСК) у 43 041 больного [28].

Таблица 4. Ацетилсалициловая кислота во вторичной профилактике сосудистых осложнений у больных, перенесших инфаркт миокарда: метаанализ индивидуальных данных 6 проспективных рандомизированных клинических исследований (n=10859) [29]

Неблагоприятный исход	Частота событий в год, %		Изменение ежегодной частоты, %	p
	контроль	АСК		
Инфаркт миокарда, инсульт или сердечно-сосудистая смерть	8,29	6,62	-21 (от -13 до -28)	<0,0001
Инфаркт миокарда или коронарная смерть	7,41	5,97	-20 (от -11 до -27)	0,00003
– несмертельный инфаркт миокарда	3,08	2,21	-29 (от -17 до -40)	0,00003
– коронарная смерть	4,11	3,59	-13 (от -1 до -24)	0,04
Инсульт	0,76	0,57	-26 (от -46 до +1)	0,06
– ишемический	0,03	0,02	-65 (от -93 до +183)	0,2
– неизвестная причина (возможно, ишемический)	0,73	0,55	-26 (от -46 до +2)	0,06
– геморрагический	0,03	0,02	-26 (от -83 до +327)	0,7
Сосудистая смерть	4,48	3,93	-13 (от -1 до -23)	0,03
Крупное внечерепное (в основном желудочно-кишечное) кровотечение	0,22	0,22		>0,05

но ишемического, притом, что частота внутримозговых кровотечений не увеличилась.

Профилактика сосудистых осложнений после ишемического инфаркта или транзиторной ишемической атаки (ТИА) (табл. 5). У больных, переживших ишемический инсульт или ТИА, длительное применение АСК способствует существенному снижению риска серьезных сосудистых осложнений (на 19%, что в среднем соответствует предотвращению 15 неблагоприятных исходов на каждую 1000 леченных в год) [29]. При этом продемонстрировано достоверное снижение риска повторного инсульта за счет снижения частоты ишемического нарушения мозгового кровообращения, а также достоверное снижение риска коронарных осложнений атеросклероза (смерти от коронарной болезни сердца и

частоты возникновения инфаркта миокарда). Вместе с тем отмечалась тенденция к увеличению частоты геморрагических инсультов, однако это не сказалось на итоговом успехе лечения (в целом применение АСК позволяло предотвратить около 5 инсультов ценой возможного возникновения менее 1 внутримозгового кровотечения на каждую 1000 леченных в год). Частота крупных (в основном желудочно-кишечных) кровотечений (около 2 на каждую 1000 леченных в год) также была намного ниже, чем число предотвращенных нежелательных сосудистых осложнений.

Профилактика сосудистых осложнений при периферическом атеросклерозе (табл. 6 и 7). По совокупным данным у больных с периферическим атеросклерозом длительное применение АСК не при-

Таблица 5. Ацетилсалициловая кислота во вторичной профилактике сосудистых осложнений у больных, перенесших ишемический инсульт или ТИА: метаанализ индивидуальных данных 11 проспективных рандомизированных клинических исследований (n=9468) [29]

Неблагоприятный исход	Частота событий в год, %		Изменение ежегодной частоты, %	p
	контроль	АСК		
Инфаркт миокарда, инсульт или сердечно-сосудистая смерть	8,19	6,69	-19 (от -25 до -13)	<0,0001
Инфаркт миокарда или коронарная смерть	5,30	4,30	-20 (от -27 до -12)	<0,0001
– несмертельный инфаркт миокарда	2,20	1,54	-31 (от -40 до -20)	<0,0001
– коронарная смерть	2,92	2,59	-13 (от -22 до -2)	0,02
Инсульт	2,54	2,08	-19 (от -29 до -8)	0,002
– ишемический	0,77	0,61	-22 (от -39 до -1)	0,04
– неизвестная причина (возможно, ишемический)	2,46	1,93	-22 (от -32 до -11)	0,0002
– геморрагический	0,08	0,16	+67 (от -3 до +290)	0,07
Сосудистая смерть	3,76	3,47	-9 (от -18 до 0)	0,06
Крупное внечерепное (в основном желудочно-кишечное) кровотечение	0,06	0,25	+269 (от +25 до 576)	0,01

Таблица 6. Ацетилсалициловая кислота (в качестве монотерапии или в сочетании с дипиридамолом) в профилактике сосудистых осложнений у больных с периферическим атеросклерозом: метаанализ 18 проспективных рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований (n=5269) [30]

Неблагоприятный исход	Частота событий в год, %		Изменение риска, %	p
	контроль	АСК		
Инфаркт миокарда, инсульт или сердечно-сосудистая смерть	11,0	8,9	-12 (от -24 до +4)	0,13
– несмертельный инфаркт миокарда	3,60	3,26	+4 (от -22 до +39)	0,81
– несмертельный инсульт	3,11	1,84	-34 (от -53 до -6)	0,02
– сердечно-сосудистая смерть	5,23	4,57	-6 (от -26 до +19)	0,59
Общая смертность	8,83	7,97	-2 (от -13 до +17)	0,85
Крупное кровотечение	1,79	1,81	-1 (от -34 до +50)	0,98

Таблица 7. Монотерапия ацетилсалициловой кислотой в профилактике сосудистых осложнений у больных с периферическим атеросклерозом: метаанализ 9 проспективных рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований (n=3019) [30]

Неблагоприятный исход	Частота событий в год, %		Изменение риска, %	p
	контроль	АСК		
Инфаркт миокарда, инсульт или сердечно-сосудистая смерть	9,60	8,20	-25 (от -52 до +18)	0,21
– несмертельный инфаркт миокарда	4,46	3,89	-12 (от -64 до +214)	0,79
– несмертельный инсульт	3,39	2,11	-36 (от -58 до -1)	0,04
– сердечно-сосудистая смерть	3,26	3,63	+15 (от -22 до +68)	0,48
Общая смертность	7,85	7,52	-4 (от -25 до +22)	0,74
Крупное кровотечение	2,46	2,77	+4 (от -34 до +62)	0,86

водило к достоверному изменению риска серьезных сосудистых осложнений (хотя тенденция к снижению их частоты была). Единственное заметное воздействие, которое оказывала АСК у данного контингента больных – снижение риска несмертельного инсульта (на 36%, что в среднем соответствовало предотвращению 13 таких событий на каждую 1000 леченных в год). Среди возможных причин подобного несоответствия – недостаточно большое количество изученных больных, а также особенности контингента лиц, имеющих клинические проявления периферического атеросклероза. В частности, при периферическом атеросклерозе указывают на возможность более быстрой смены пула циркулирующих тромбоцитов и их пониженный ответ на АСК [32]. В связи с этим обсуждается целесообразность особых режимов дозирования АСК (эта гипотеза сейчас проверяется) или применения антиагрегантов с другим механизмом действия (в частности, клопидогрела) [32, 33].

Заключение

Таким образом, хорошо установлено, что есть существенная польза от применения ацетилсалициловой кислоты у больных с острой коронарной патологией, после перенесенного инфаркта миокарда, при остром и перенесенном ранее атеротромботи-

ческом нарушении мозгового кровообращения. Положительное влияние на частоту сосудистых осложнений не столь очевидно в случаях, когда основным показанием к использованию ацетилсалициловой кислоты является наличие клинических проявлений периферического атеросклероза (и в анамнезе нет указаний на перенесенный инфаркт миокарда или ишемический инсульт). Однако и в этих случаях можно ожидать снижения частоты как минимум несмертельных инсультов. Кроме того, несомненно, что в абсолютном выражении (число предотвращенных событий на каждую 1000 леченных) ожидаемая польза от применения ацетилсалициловой кислоты растет с увеличением риска сосудистых осложнений атеросклероза у конкретного больного.

В целом у больных с клиническими проявлениями атеросклероза польза от широкого применения ацетилсалициловой кислоты заметно превосходит риск серьезных геморрагических осложнений. Однако это не исключает возможности отказа от антитромботического лечения при наличии абсолютных противопоказаний (аллергия, геморрагический диатез, продолжающееся выраженное кровотечение, обострение язвенной болезни), а также необходимости специальной защиты желудка у больных с повышенным риском осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта.

Литература

1. The Task Force on the Use of Antiplatelet Agents in Patients with Atherosclerotic Cardiovascular Disease on the European Society of Cardiology. Expert Consensus Document on the Use of Antiplatelet Agents. *Eur Heart J* 2004; 25: 166–181.
2. Patrono C., Baigent C., Hirsh J., Roth G. Antiplatelet Drugs. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008; 133: 199S–233S.
3. Becker R.C., Meade T.W., Berger P.B. et al. The Primary and Secondary Prevention of Coronary Artery Disease. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008; 133: 776S–814S.
4. The Task Force for the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology (ESC). Guidelines for the management of stable angina pectoris: executive summary. *Eur Heart J*. 2006; 27: 1341–1381.
5. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Writing Group to Develop the Focused Update of the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Chronic Stable Angina. 2007 Chronic Angina Focused Update of the ACC/AHA 2002 Guidelines for the Management of Patients With Chronic Stable Angina. *JACC*. 2007; 50: 2264–2274.
6. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2007; 28: 1598–1660.
7. 2011 ACCF/AHA Focused Update Incorporated Into the ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation JACC*. 2011; 57: 215–367.
8. Harrington R.A., Becker R.C., Cannon C.P., et al. Antithrombotic Therapy for Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008; 133: 670S–707S.
9. The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2008; 29: 2909–2945.
10. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2007 Focused Update of the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction. *JACC*. 2008; 51: 210–247.
11. 2009 Focused Updates: ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction (Updating the 2004 Guideline and 2007 Focused Update) and ACC/AHA/SCAI Guidelines on Percutaneous Coronary Intervention (Updating the 2005 Guideline and 2007 Focused Update). A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2009; 120: 2271–2306.
12. Goodman S.G., Menon V., Cannon C.P., et al. Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008; 133: 708S–775S.
13. The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2010; 31: 2501–2555.
14. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2007 Focused Update of the ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention. *JACC*. 2008; 51: 172–209.
15. A Collaborative Report From the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society for Vascular Medicine and Biology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease [Lower Extremity, Renal, Mesenteric, and Abdominal Aortic]). ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease (Lower Extremity, Renal, Mesenteric, and Abdominal Aortic). *Circulation*. 2006; 113: e463–e465.
16. Sobel M., Verhaeghe R. Antithrombotic Therapy for Peripheral Artery Occlusive Disease. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008; 133: 815S–843S.
17. A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups. Guidelines for the Early Management of Adults With Ischemic Stroke. *Circulation*. 2007; 115: e478–e534.
18. The European Stroke Organization (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee. Guidelines for Management of Ischaemic Stroke and Transient Ischaemic Attack 2008. *Cerebrovasc Dis*. 2008; 25: 457–507.
19. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke or Transient Ischemic Attack. A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2011; 42: 227–276.
20. Albers G.W., Amarenco P., Easton J.D., et al. Antithrombotic and Thrombolytic Therapy for Ischemic Stroke. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008; 133: 630S–669S.
21. Bhatt D.L., Steg G., Ohman E.M. et al., for the REACH Registry Investigators. International Prevalence, Recognition, and Treatment of Cardiovascular Risk Factors in Outpatients with Atherothrombosis. *JAMA*. 2006; 295: 180–189.
22. Steg G., Bhatt D.L., Wilson P.W.F. et al., for the REACH Registry Investigators. One-Year Cardiovascular Event Rates in Outpatients With Atherothrombosis. *JAMA*. 2007; 297: 1197–1206.
23. Alberts M.J., Bhatt D.L., Mas J.-L. et al., for the REACH Registry Investigators. Three-year follow up and event rates in the international Reduction of Atherothrombosis for Coronary Health Registry. *Eur Heart J*. 2009; 30: 2318–2326.
24. Эрих А.Д. Результаты, полученные в Российских центрах краткосрочного регистра острого инфаркта миокарда Европейского кардиологического общества ACS Snapshot Registry. Доступно в Интернет по адресу: http://www.athero.ru/Snapshot_Erikh.mht.
25. Elevation Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment. *Eur Heart J* 2007; 28: 1598–1660.
26. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative metaanalysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002; 324: 71–86.
27. Algra A., van Gijn J. Aspirin at any dose above 30 mg offers only modest protection after cerebral ischaemia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1996; 60: 197–199.
28. Gubitz G., Sandercock P., Counsell C. Antiplatelet therapy for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000; CD000029.
29. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2009; 373: 1849–1860.
30. Berger J.S., Krantz M.J., Kittelson J.M., et al. Aspirin for the Prevention of Cardiovascular Events in Patients With Peripheral Artery Disease. A Meta-analysis of Randomized Trials. *JAMA*. 2009; 301: 1909–1919.
31. Matsagas M.I., Geroulakos G., Mikhailidis D.P. The Role of Platelets in Peripheral Arterial Disease: Therapeutic Implications. *Ann Vasc Surg*. 2002; 16: 246–258.
32. Drouet L., Bal dit Sollier C., Henry P. The basis of platelets: platelets and atherothrombosis: an understanding of the lack of efficacy of aspirin in peripheral arterial disease (PAD) and diabetic patients. *Drugs* 2010; 70: Suppl. 1: 9–14.
33. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet*. 1996; 348: 1329–1339.